

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25849>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Stand van zaken en ontwikkelingen

Farmacotherapie van epilepsie

Van de Nederlandse bevolking gebruikt 0,89% anti-epileptica. Bij 0,4-1,0% komt de ziekte voor. Een belangrijke ontwikkeling in de behandeling is de komst van nieuwe anti-epileptica.



C.L.P. Deckers



Y.A. Hekster



Epilepsie wordt gedefinieerd als herhaaldelijke, plotselinge, meestal kortdurende, overmatige ontladingen van hersencellen, die gepaard gaan met functiestoornissen. De functiestoornissen, die bepaald worden door het hersengebied waar de overmatige ontladingen plaatsvinden, uiten zich in lichamelijke verschijnselen, die samengevat worden als 'epileptische aanval'.

Epilepsie kan idiopathisch zijn, dat wil zeggen bepaald door erfelijke factoren, of symptomatisch. Elke aandoening die de hersenen beschadigt, zoals een hersentumor of een vaataandoening, kan epilepsie tot gevolg hebben. Het spreekt vanzelf dat bij patiënten met epilepsie in de eerste plaats getracht wordt een onderliggende oorzaak te vinden en deze te bestrijden. Daarna moeten de aanvallen symptomatisch worden behandeld, waarbij voor de verschillende syndromen

telkens een keuze moet worden gemaakt uit de beschikbare anti-epileptica. Uit een recent onderzoek is gebleken dat 0,89% van de bevolking anti-epileptica gebruikt. De meest gebruikte middelen zijn momenteel carbamazepine, valproaat en fenytoïne. Verdeelt men de bevolking in leeftijdsklassen, dan is het gebruik niet uniform verdeeld: zo worden anti-epileptica door 1,62% van de 65-74-jarigen gebruikt [1]. Alhoewel anti-epileptica tevens voor andere indicaties worden voorgeschreven, blijkt uit nog niet gepubliceerd onderzoek dat het aantal patiënten dat langer dan een half jaar een anti-epilepticum gebruikt terwijl de indicatie een andere is dan epilepsie, de 30% niet overschrijdt. Voor de meeste anti-epileptica is het percentage niet-epileptische gebruikers lager dan de genoemde 30%. Wanneer verscheidene anti-epileptica tegelijk worden voorgeschreven, is de indicatie in meer



W.O. Renier

[1124]

Trefwoorden

Anti-epileptica
Bijwerkingen
Farmacokinetiek
Farmacotherapie

Samenvatting

In dit overzichtsartikel worden de pathofysiologie van verschillende epilepsieën en de werkingsmechanismen van verschillende anti-epileptica samengevat. Met behulp van beslisbomen worden de huidige inzichten in de keuzes van anti-epileptica voor verschillende soorten aanvallen gepresenteerd. Verder worden de basisprincipes van therapie besproken: het starten met anti-epileptica, farmacokinetiek en -dynamiek, het gebruik van bloedspiegelbepalingen, bijwerkingen van anti-epileptica en het onttrekken van de anti-epileptische medicatie. Een belangrijke ontwikkeling is de komst van nieuwe anti-epileptica en met name van die anti-epileptica die op basis van verworven pathofysiologische inzichten zijn ontwikkeld. Ook de verhoogde belangstelling voor de bijwerkingen en de invloed op kwaliteit van leven ten gevolge van anti-epileptica is van grote betekenis. Mede door deze ontwikkelingen is er een hernieuwde belangstelling voor het combineren van anti-epileptica, met name om bij een even effectieve aanvalsonderdrukking het aantal bijwerkingen te verminderen. Hierbij moet worden gelet op de totale medicamenteuze belasting.

Aanvaard oktober 1996.

Pharmacotherapy of epilepsy. State of the art and developments

Keywords

Adverse effects
Anticonvulsants
Drug therapy
Pharmacokinetics

Abstract

In this article the pathophysiology of different epilepsies and the mechanism of action of different antiepileptic drugs are reviewed. Modern treatment algorithms for different types of epileptic seizures are presented. Furthermore, important principles of antiepileptic therapy are discussed: starting antiepileptic drug therapy, pharmacokinetics and -dynamics, therapeutic drug monitoring, drug-induced adverse effects, and the withdrawal of antiepileptic drugs. A significant development is the introduction of new antiepileptic drugs and particularly of those drugs that have been developed according to the latest pathophysiological insights. Also of interest is the increased focus on adverse effects and influence on quality of life. Partly due to these developments, combining antiepileptic drugs has received renewed attention in an attempt to maintain effective seizure control but with reduced adverse effects. In polytherapy measuring total drug load is important.

Correspondentie kan worden gericht aan prof. dr. H. Meinardi, Afdeling Epileptologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

dan 90% van de gevallen epilepsie.

Een uitgebreid prevalentieonderzoek heeft in Nederland nooit plaatsgevonden. Op grond van kleine onderzoeken en gegevens uit het buitenland schat men dat epilepsie bij 0,4-1% van de bevolking voorkomt [2]. Dit komt goed overeen met het bovengenoemde percentage anti-epilepticagebruik.

Bij de farmacotherapie van epilepsie speelt een rol dat de voorgeschreven geneesmiddelen langdurig

gebruikt moeten worden. Uit de incidentie (4 tot 5 nieuwe patiënten per 10.000 inwoners per jaar) en de prevalentie (ongeveer 0,4-1% van de bevolking) volgt een gemiddelde ziekteduur van 10-20 jaar.

Het is van belang dat anti-epileptica, die dus vele jaren dagelijks ingenomen moeten worden, de aanvallen onderdrukken zonder dat er (onacceptabele) bijwerkingen optreden. Met andere woorden: een anti-epilepticum moet een goede werkzaamheid combineren met een grote therapeutische breedte. In het onderzoek van anti-epileptica wordt heden ten dage steeds meer aandacht geschonken aan de bijwerkingen, met name op cognitief niveau. Ook wordt, zoals in andere gebieden van de geneeskunde, de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten in het onderzoek betrokken. Sommige van de huidige anti-epileptica, zoals lamotrigine, oefenen hierop een positieve invloed uit [3].

In dit overzicht zullen de pathofysiologie van epilepsieën en de werkingsmechanismen van de meest voorgeschreven anti-epileptica kort worden besproken. Vervolgens zullen de indicaties aan de orde komen naast belangrijke principes van de hedendaagse epilepsitherapie.

Pathofysiologie

Epilepsie is geen apart ziektebeeld, maar een verzamelnaam voor een groep van syndromen, zoals blijkt uit de internationale classificatie van epilepsieën en epilepsiesyndromen (tabel 1) [4]. Bij de definitie van de diverse syndromen hebben basismechanismen geen rol gespeeld. Onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat de pathofysiologie van de verschillende syndromen aanzienlijke verschillen vertoont. Een sleutelfactor voor alle epilepsieën zijn echter de terugkerende perioden van hypersynchrone neuronale activiteit in één of meer delen van het brein. Bij de focale epilepsieën ontwikkelen de neuronen in een bepaald gebied spontaan ‘bursts’ of series actiepotentialen. In cellen die over een dergelijk mechanisme beschikken, kan een kortdurende depolarisatie calciumkanalen openen, waardoor een langduriger en sterkere depolarisatie ontwikkeld wordt en een serie actiepotentialen ontstaat. Intrinsieke ‘bursts’ ontstaan met name in laag IV en V van de neocortex en in de hippocampus. Bursts zorgen ervoor dat de waarschijnlijkheid dat het postsynaptische neuron zich ontlaaft groter wordt, doordat de excitatoire (depolariserende) postsynaptische potentiaal (EPSP) toeneemt ten gevolge van de vele presynaptische actiepotentialen. In het ‘epileptisch neuron’ kan op deze wijze een reuzen-EPSP of paroxysmale depolarisatieverschuiving (paroxysmal depolarization shift, PDS) optreden. Een ‘burst’ in één neuron is echter nog geen epileptische ontlading. Via een netwerk van verbindingen tussen de neuronen kan door de bursts hypersynchronisatie ontstaan, waarbij een grote groep neuronen zich tegelijk ontlaaft. Dit leidt dan tot een functiestoornis: de focale epileptische aanval.

De auteurs [1]

C.L.P. Deckers behaalde het artsdiploma te Leiden in 1994. Sinds 1995 is hij werkzaam als arts-onderzoeker bij de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen. Het onderwerp van zijn promotie-onderzoek is de vergelijking van monotherapie en polytherapie met anti-epileptica.

Dr. Y.A. Hekster is ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog en hoofd van de afdeling Klinische Farmacie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen.



Tabel 1

INTERNATIONALE CLASSIFICATIE VAN DE EPILEPSIEËN EN EPILEPTISCHE SYNDROMEN

- I Lokalisatiegebonden
 - I-1 idiopathisch
 - a benigne kinderepilepsie met centro-temporale pieken
 - b kinderepilepsie met occipitale paroxysmen
 - c primaire lees-epilepsie
 - I-2 symptomatisch
 - a temporaal, frontaal, pariëtaal, occipitaal
 - b epilepsia partialis continua (syndroom van Kojewnikow)
 - c syndromen gekarakteriseerd door specifieke aanvalsprovocatie (bijvoorbeeld visueel)
 - I-3 cryptogeen
 - gedefinieerd door aanvalstype
- II Gegeneraliseerd
 - II-1 idiopathisch
 - a benigne neonatale familiale convulsies
 - b benigne neonatale convulsies
 - c benigne myoclonie epilepsie in de vroege jeugd
 - d kinder-absence-epilepsie (pyknolepsie)
 - e juveniele absence-epilepsie
 - f juveniele myoclonie epilepsie (syndroom van Janz-Herpin)
 - g epilepsie met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij het ontwaken
 - h niet nader gedefinieerde idiopathische gegeneraliseerde epilepsieën
 - i syndromen gekarakteriseerd door specifieke aanvalsprovocatie (bijvoorbeeld visueel)
 - II-2 cryptogeen of symptomatisch
 - a West-syndroom (infantiele spasmen, Blitz-Nick-Salaamkrämpfen)
 - b Lennox-Gastaut-syndroom
 - c epilepsie met myoclonische-astatische aanvallen (syndroom van Dooze)
 - d epilepsie met myoclonische absences
 - II-3 symptomatisch
 - niet-specifieke etiologie*
 - a vroege myoclonische encefalopathie
 - b vroege infantiele epileptische encefalopathie met 'suppression bursts' (Ohtahara)
 - c niet nader gedefinieerde symptomatische gegeneraliseerde epilepsieën
 - specifieke syndromen*
 - a progressieve myoclonusepilepsie (o.a. type Lafora, Baltische enzovoort)
 - b specifieke hersenaandoeningen die gepaard gaan met gegeneraliseerde aanvallen
- III Epilepsieën waarvan de gegeneraliseerde of focale aard niet bepaald is
 - III-1 met zowel gegeneraliseerde als focale aanvalstypen
 - a neonatale aanvalssyndromen
 - b ernstige myoclonie epilepsie in de vroege jeugd
 - c verworven epileptische afasie (syndroom van Landau-Kleffner)
 - d andere niet nader gedefinieerde epilepsieën met deze karakteristiek
 - III-2 met aanvalstypen die niet duidelijk te karakteriseren zijn als focaal of gegeneraliseerd (noch klinisch, noch elektro-encefalografisch)
- IV Speciale syndromen
 - IV-1 situatiegebonden aanvallen (Gelegenheitsanfälle)
 - a koortsconvulsies
 - b geïsoleerde aanvallen of status epilepticus
 - c aanvallen die uitsluitend te maken hebben met een acuut toxisch proces, bijvoorbeeld metabool (hypoglykemie, anoxie), toxisch (cardiazol, kamfer), medicatie (antidepressiva)

In de fysiologische situatie zijn er enkele mechanismen die voorkomen dat voortdurend ontladingen ontstaan en dat er in één gebied hypersynchrone ontladingen optreden. Een eerste mechanisme bestaat erin dat interneuronen de neurotransmitter γ -aminoboterzuur (GABA) afgeven. Hechting van GABA aan de postsynaptische membraan veroorzaakt een inhibitoire (hyperpolariserende) postsynaptische potentiaal (IPSP), die het ontstaan van postsynaptische actiepotentialen tegengaat. Hyperpolarisatie verhindert ook de PDS en het optreden van bursts. Glutamaat, een excitatoire neurotransmitter, zorgt er juist voor dat via receptoractivering de neuronen gemakkelijker bursts produceren.

Het ontstaansmechanisme van de aanvallen bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie verschilt van het zojuist beschreven proces. Zo is er bij de absence-epilepsie een gegeneraliseerde corticale synchronisatie van piekgolfcomplexen op het elektro-encefalogram (EEG) met een frequentie van 3 Hz. Neuronen in de thalamus geven normaal gesproken met continue regelmaat prikkels af aan de corticale neuronen. Deze regelmaat wordt bepaald door een balans van GABA-erge inhibitie en een spanningsgeactiveerde laagdrempelige calciumstroom, die verloopt via het zogenaamde T-type-kanaal. Bij absence-epilepsie is deze calciumstroom vergroot en vormt hij zo de pacemaker voor het ritmische piekgolfpatroon van 3 Hz. Middelen die dat type calciumkanaal blokkeren, zoals trimethadion, ethosuximide en valproaat, kunnen worden gebruikt voor de behandeling van absence-aanvallen.

Verschillende anti-epileptica

Kennis van het werkingsmechanisme van de beschikbare anti-epileptica zou de weg kunnen wijzen naar nieuwe, effectievere middelen en middelen met minder bijwerkingen. Helaas zijn de inzichten op zijn minst fragmentarisch te noemen. In het verleden is vooral aandacht besteed aan effecten op de celstofwisseling en veranderingen in de neuronale membraan. De huidige belangstelling gaat vooral uit naar twee aspecten:

- beïnvloeding van de belangrijkste neurotransmitters, dat wil zeggen remming van de door glutamaat teweeggebrachte excitatie, respectievelijk versterking van de door GABA veroorzaakte inhibitie;
- rechtstreekse beïnvloeding van het elektrochemisch transport door ion-kanalen.

Dit zijn uiteraard geen onafhankelijke processen. Zo wordt van lamotrigine aangegeven dat het de afgifte van glutamaat verhindert door aan te grijpen op spanningsafhankelijke natriumkanalen. De natrium-, calcium- en kaliumkanalen spelen alle een belangrijke rol bij de ontwikkeling en voortplanting van actiepotentialen en zijn vaak afhankelijk van elkaar en van de polarisatie van het neuron. Hierboven is bijvoorbeeld het spanningsafhankelijke T-type-kanaal genoemd dat een belangrijke rol speelt bij de ritmische

activiteit in de verbindingsneuronen van de thalamus.

Het chloridekanaal regelt de passage van chloride van extracellulair naar intracellulair en kan zo de polarisatie van het neuron beïnvloeden. De stroom door dit kanaal wordt bijgesteld via receptoren voor respectievelijk GABA, voor benzodiazepinen, voor fenobarbital en voor convulsiva zoals bicuculline. Fenobarbital faciliteert de GABA-werking door het kanaal langer open te houden en benzodiazepinen bereiken een zelfde effect door het kanaal frequenter te openen.

De farmaca die in gebruik zijn als anti-epilepticum kunnen ook meer aangrijpingspunten hebben. Zo werkt valproaat, evenals carbamazepine en fenytoïne, in op natriumkanalen, maar het middel blokkeert ook de afbraak van GABA en verhoogt zo het gehalte van deze inhibitoire neurotransmitter in cerebro.

Het zou te ver voeren de huidige visie op de werkingsmechanismen van alle beschikbare anti-epileptica te behandelen. Een redelijk compact overzicht is te vinden in het hoofdstuk van Macdonald en Meldrum in de vierde editie van *Antiepileptic Drugs* [5].

Starten met anti-epileptica

Het is essentieel dat allereerst onderscheid wordt gemaakt tussen epileptische en niet-epileptische aanvallen. In het geval van niet-epileptische aanvallen moeten aanvallen met een organische en met een psychische oorzaak worden onderscheiden. De laatste soort wordt ook wel aangeduid met de enigszins negatieve term 'pseudo-epileptische aanvallen' [6,7]. Een correcte diagnose voorkomt dat de patiënt ten onrechte het label epilepsie krijgt, hetgeen grote medische en sociale consequenties heeft.

Na de eerste epileptische aanval wordt in het algemeen niet zonder meer gestart met anti-epileptica, omdat het mogelijk is dat de aanval zich niet zal herhalen. Men wil na een eerste aanval wel een indruk krijgen van de kansen op een tweede aanval, die individueel uiteraard zeer verschillen. Het EEG en de CT-scan spelen hierbij een grote rol.

In een recent onderzoek werd een routine-EEG en zo nodig een slaapdeprivatie-EEG afgeleid bij 157 patiënten na een eerste onbehandelde idiopathische aanval [8]. Na 1 tot 2 jaar trad bij 83% van de patiënten met een epileptische ontlading op het EEG een herhaling van de aanval op, bij patiënten met niet-epileptische afwijkingen was dit 41% en bij patiënten met twee normale EEG's 12%. Deze uitkomst ondersteunt de rol van het EEG bij de beslissing om wel of niet te starten met anti-epileptica na een eerste aanval. Het is van belang te vermelden dat het ontbreken van afwijkingen op verscheidene EEG's het bestaan van epilepsie of het opnieuw optreden van epileptische aanvallen niet uitsluit.

Het bestaan van afwijkingen op de CT-scan ondersteunt ook de beslissing te beginnen met anti-epileptische medicatie. De kans op een tweede aanval wordt namelijk verhoogd door het bestaan van ➔

De auteurs [3]

Dr. W.O. Renier is opgeleid tot arts aan de Katholieke Universiteit Leuven (België). Hij specialiseerde tot neuroloog aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, werkte in België als zenuwarts en werd vervolgens benoemd tot neuroloog/kinderneuroloog in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen. In 1983 promoveerde hij op een proefschrift over X-geboden mentale retardatie en in 1984 werd hij benoemd tot universitair hoofddocent aan de Katholieke Universiteit Nijmegen.

Tabel 2

INTERNATIONALE CLASSIFICATIE VAN
EPILEPTISCHE AANVALLEN

- I Partiële aanvallen (met lokaal begin;
beoordeling intact bewustzijn van belang)
 - a simpel partieel (intact bewustzijn;
bijna altijd unilateraal)
 - b complex partieel (gestoord
bewustzijn; meestal bilateraal)
 - c secundair generaliserend
- II Gegeneraliseerde aanvallen (bilateraal
symmetrisch en zonder lokaal begin)
 - a absences
 - b myoclonie aanvallen
 - c clonische aanvallen
 - d tonische aanvallen
 - e tonisch-clonische aanvallen
 - f atone aanvallen
- III Ongeclassificeerde aanvallen

hersentumoren [9]. De nieuwe geavanceerde beeldvormende technieken zoals de MRI- en de PET-scan zijn gevoeliger en kunnen met meer zekerheid een eventueel focus opsporen van waaruit de aanvallen ontstaan. Deze technieken zijn vooral nuttig bij de beoordeling of operatieve behandeling mogelijk is.

Classificatie en therapiekeuze

Voor het bepalen van de prognose en de keuze van de farmacotherapie is het van belang dat de epileptische aanvallen juist worden geclassificeerd. Over het

algemeen is het type aanval bepalend voor de keus van het medicament. Ook het type epilepsie is echter van belang. Als men gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij gegeneraliseerde epilepsie bestrijdt met fenytoïne of carbamazepine, loopt men bijvoorbeeld het risico dat door deze middelen absences worden geprovoceerd. Tabel 2 geeft de internationale classificatie van epileptische aanvallen [10]. Aan de hand van de bevindingen bij de patiënt ontwikkelt het therapeutisch beleid zich stapsgewijs, zoals in figuur 1 aangegeven. Sinds eind jaren zeventig is het gebruikelijk bij de behandeling van epilepsie met één middel te starten (monotherapie) [11]. Dit middel wordt in oplopende dosering gegeven tot de aanvallen voldoende onderdrukt worden. Als dit niet lukt vanwege het optreden van bijwerkingen, wordt over het algemeen overgegaan op een ander middel in

Een 'burst' in één neuron

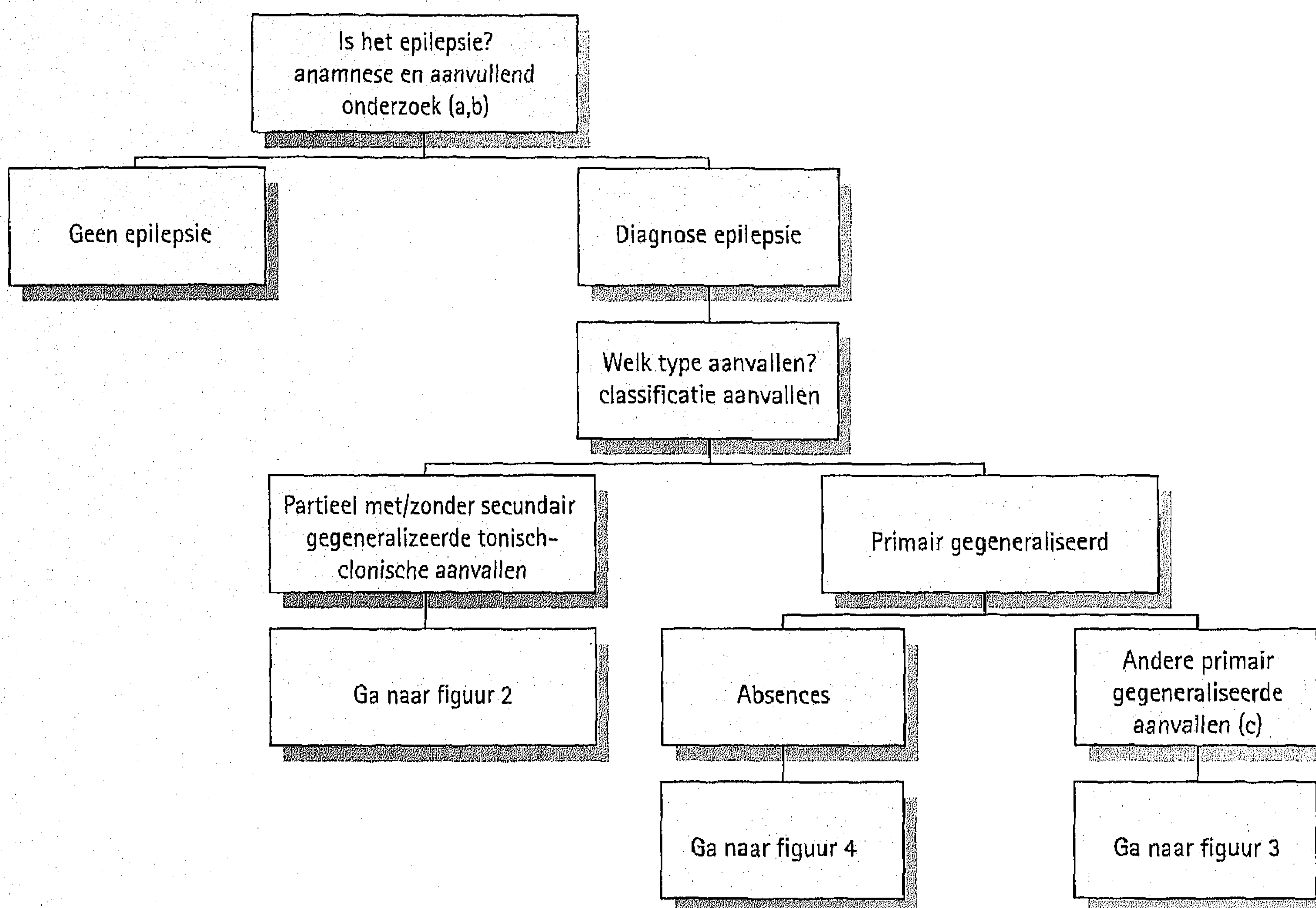
is nog geen epileptische ontlading

monotherapie. Aangezien het eerste middel niet abrupt gestaakt mag worden vanwege het risico op onttrekkingsinsulten, zal men enige tijd twee middelen toedienen (polytherapie); men zal er echter naar streven het eerste middel geleidelijk geheel te onttrekken. Wordt met het nieuwe middel evenmin voldoende resultaat bereikt, dan zal men meestal een tweede anti-epilepticum aan de therapie toevoegen. Dit kan het oorspronkelijke eerste middel zijn, maar meestal zal een ander middel gekozen worden.

Tabel 3

FARMACOTHERAPEUTISCH BELANGRIJKE GEGEVENS OVER GEVESTIGDE ANTI-EPILEPTICA

Middel	Dosering (mg/dag)	Therapeutische range (µg/ml)	Klinische waarde bloedspiegels	Eiwitbinding	Eliminatie
Carbamazepine	400-1.800 in 2-4 doses	6-12	++	75%	lever (actieve metaboliet)
Valproaat	500-3.000 in 1-3 doses	50-120	+ (relatie met effect matig)	circa 90%; concentratieafhankelijk	lever (actieve metabolieten)
Fenytoïne	150-600 in 1-2 doses	10-20	+++ (i.v.m. nulde orde-kinetiek)	85-90%	lever (verzadigbaar metabolisme)
Vigabatrine	2.000-4.000 in 1-2 doses	geen relatie met effect	-	nihil	nier (70% onveranderd in urine)
Fenobarbital	80-240 in 1-2 doses	20-30	+ (relatie met effect matig; tolerantie)	45%	lever (25% onveranderd in urine)
Ethosuximide	500-1.500 in 1-2 doses	40-100	+ (veilig middel)	verwaarloosbaar	lever (20% onveranderd in urine)
Clonazepam	1-10 in 2-3 doses	0,002-0,006	+ (relatie met effect? tolerantie)	85%	lever (inactieve metabolieten)
Lamotrigine	50-400 in 1-2 doses	?	? (relatie met effect onduidelijk)	55%	lever (inactieve metabolieten)



◀ **Figuur 1**
Diagnose en classifi-
catie van epilepsie.
(a) auto- of hetero-
anamnese, (b) EEG,
ECG en CT-scan
(minstens), (c)
tonisch-clonische,
atone en myoclone
aanvallen.

Wanneer men een tweede medicament toevoegt, wordt – evenals bij een dosisverhoging van monotherapie – de medicamenteuze belasting opgevoerd. Dit wordt duidelijk als de totale dosis wordt uitgedrukt in de PDD/DDD-ratio (de ratio van de prescribed daily dose en de defined daily dose). Deze ratio drukt uit welk gedeelte van de doorgaans effectieve dosis – de defined daily dose – in het recept is

opgenomen. Aangezien deze ratio onafhankelijk is van het medicament, kunnen de PDD/DDD-ratio's van de bij polytherapie toegepaste medicamenten worden opgeteld om de sterkte van de totale voorgeschreven medicatie te berekenen. Een PDD/DDD = 2 wordt bijvoorbeeld bereikt door 2000 mg carbamazepine voor te schrijven of door 800 mg carbamazepine te combineren met 1800 mg valproaat of door welke andere combinatie van de DDD-fracties dan ook die samen 2 als som hebben [12]. De PDD/DDD-methode wordt nog niet algemeen aanvaard omdat daarbij wordt uitgegaan van een aantal onvoldoende geverifieerde premissen, zoals het bestaan van een lineair verband tussen dosis en effect. Desalniettemin biedt deze methode een globale indruk, die kan helpen de therapie rationeler in te stellen.

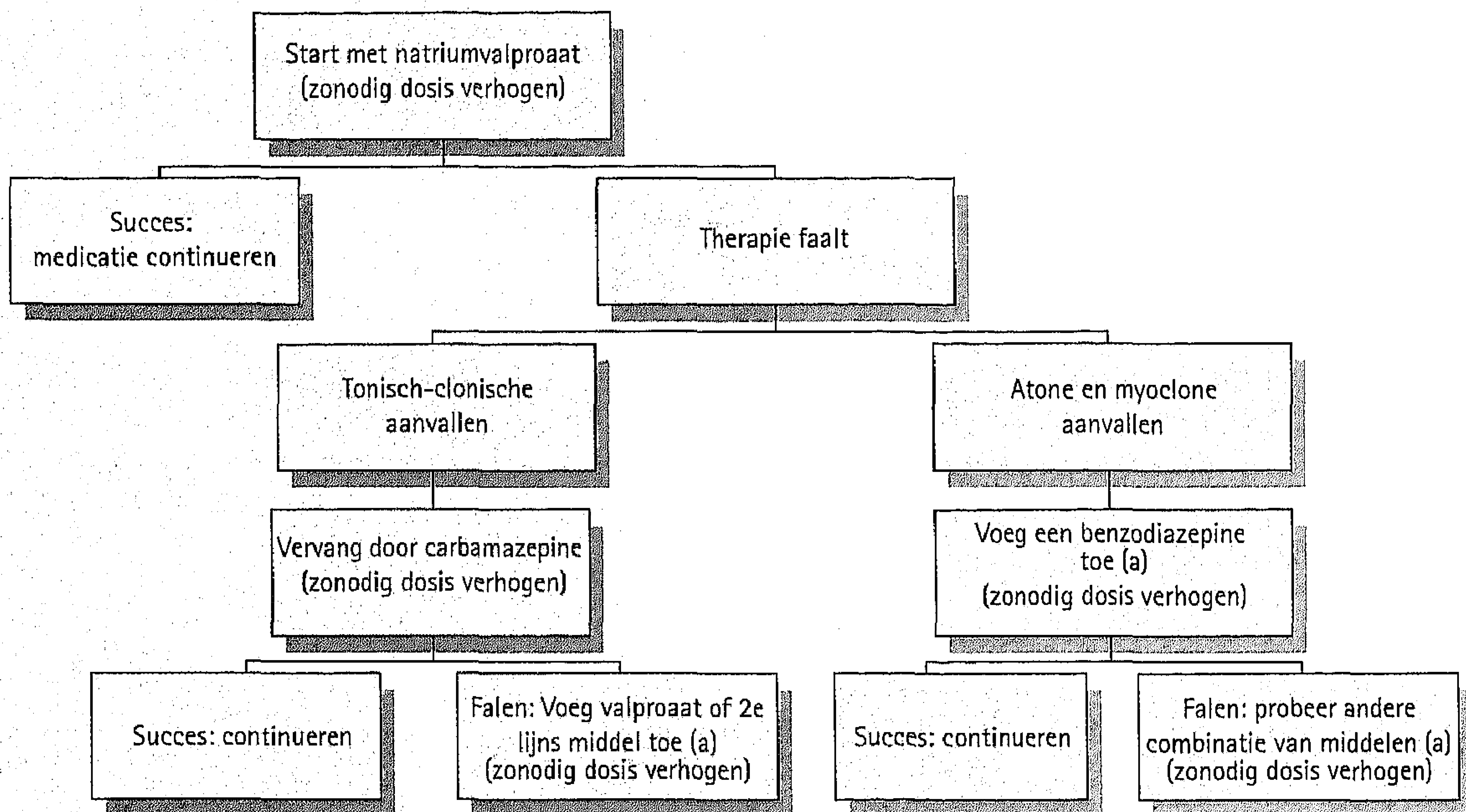
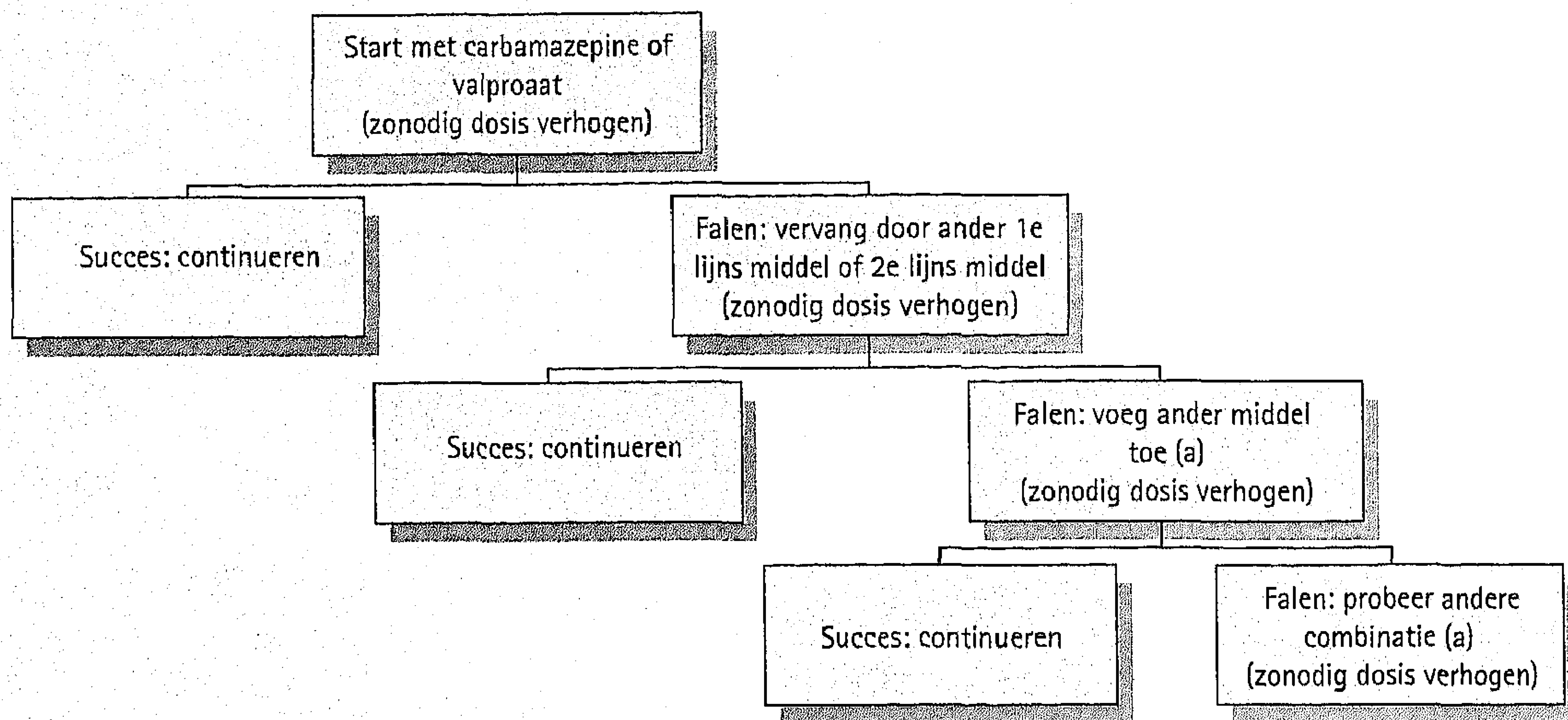
Halfwaardetijd (volwassenen)	Commentaar
10-30 h 9-21 h	enzyminductie; auto-inductie enzyminhibitie
9-140 h (saturatiekinetiek)	enzyminductie
5-7 h (GABA-T-vervanging: $t_{1/2}=4$ dagen) 50-160 h	weinig interacties; irrever- sibele binding aan GABA-T enzyminductie; sedatief effect; tolerantie
40-70 h	snelle excretie bij kinderen; geen eiwitbinding
20-60 h	sedatief effect; tolerantie; reboundeffect
8-90 h (zeer afhankelijk van inductie/inhibitie)	bij polytherapie dosis- aanpassing noodzakelijk

PARTIËLE EPILEPSIE

Voor alle syndromen met lokaal beginnende aanvallen – ongeacht of deze berusten op een symptomatische, een cryptogene of een (zeldzame) idiopathische partiële epilepsie – geldt als eerste keus carbamazepine of valproaat (figuur 2). Valproaat is minder effectief dan carbamazepine voor complex partiële aanvallen, maar niet voor secundair gegeneraliseerde aanvallen [13]. Er zijn echter ook onderzoekers die geen verschillen in effectiviteit vinden tussen carbamazepine en valproaat [14 15]. Bij overgevoeligheid voor carbamazepine of bij de noodzaak zeer hoge doses voor te schrijven, kan oxcarbazepine worden gekozen, dat bij hogere doseringen minder bijwerkingen geeft [16]. Kiest men een tweede middel, dan kan dat een ander middel van eerste keus of een middel van tweede keus zijn. Bij ➔

► aanvallen met secundaire generalisatie. Bij combinatie-therapie op de laagste belasting anti-epileptica.

► Bij generalisatieaanvallen, absence-epilepsie. Bij combinatie-therapie op de laagste belasting anti-epileptica.



het toevoegen van een tweede middel wordt vaak rekening gehouden met de bestrijding van eventuele andere symptomen, zoals angstgevoelens of neiging tot hyperventilatie. Middelen van tweede keus zijn bijvoorbeeld het recent geregistreerde vigabatrine, fenytoïne, oxcarbazepine, een benzodiazepine,

In hoeverre lamotrigine bij partiële epilepsie een rol zal gaan spelen, is nog onzeker

fenobarbital of acetazolamide [11]. Fenytoïne is voor de behandeling van partiële aanvallen even effectief als carbamazepine, maar heeft een ongunstiger bijwerkingenprofiel [17]. Fenobarbital wordt vanwege de sterk sederende werking, de lange halfwaardetijd en het risico op onttrekkingsinsulten in Nederland vrijwel niet meer gebruikt bij het instellen van nieuwe

epilepsiepatiënten. Aan het gebruik van primidon, waarvan de anti-epileptische werking waarschijnlijk voornamelijk te danken is aan de metaboliet fenobarbital en in veel geringere mate aan de moederstof of de metaboliet fenylethylmalonimide (PEMA), kleven dezelfde bezwaren.

In hoeverre het nieuwe anti-epilepticum lamotrigine bij partiële epilepsie een rol zal gaan spelen, is nog onzeker. Felbamaat (fenylpropaandiolcarbamaat, een stof die verwant is aan de tranquillizer meprobamaat) is een nieuw anti-epilepticum dat redelijk effectief is gebleken bij het behandelen van partiële aanvallen. Helaas treden bij dit middel frequent idiosyncratische reacties op (aplastische anemie, hepatotoxiciteit), zodat het slechts in noodgevallen mag worden toegepast, bijvoorbeeld bij therapieresistente gevallen van het syndroom van Lennox-Gastaut. (Hoewel dit syndroom sensu strictu een symptomatische gegeneraliseerde epilepsie is, komen onder deze noemer waarschijnlijk ook veel patiënten

met een multifocale partiële epilepsie voor.) Het werkingsmechanisme van felbamaat is onduidelijk. Farmacokinetisch interfereert het middel sterk met de stofwisseling van andere anti-epileptica.

Hoewel de nieuwe middelen als toevoeging aan onvoldoende effectieve medicatie zijn getoetst op hun effectiviteit ten opzichte van placebo, kunnen zij bij patiënten die baat hebben bij de toevoeging, ook in monotherapie worden beproefd.

IDIOPATHISCHE GEGENERALISEERDE EPILEPSIE

Voor idiopathische gegeneraliseerde epilepsie geldt als eerste keus valproaat (fig. 3). Bij falen van de behandeling kan in geval van atone en myoclonie aanvallen worden overgegaan op clobazam of eventueel op fenobarbital. Indien er sprake is van gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, kan ook voor carbamazepine of eventueel fenytoïne worden gekozen. Kiest men één van deze laatste twee middelen, dan moet men er rekening mee houden dat absences kunnen worden geprovoceerd. Bij de absence-epilepsieën (tabel 1) kan men beginnen met valproaat of ethosuximide [18]. Indien uitsluitend ethosuximide wordt gegeven, blijven de absences meestal weg. Dit geldt niet voor gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten die bij deze epilepsievorm ook kunnen voorkomen, die kunnen zelfs worden geprovoceerd. Zie voor de behandeling van absence-epilepsieën figuur 4.

SYMPTOMATISCHE OF CRYPTOGENE GEGENERALISEERDE EPILEPSIE

Voor het syndroom van West (tabel 1) geldt dat men start met corticosteroïden of corticotropine, waarbij valproaat in hoge dosering een andere mogelijkheid is [19]. Ook vigabatrine blijkt in bepaalde gevallen effectief, vooral indien het syndroom van West

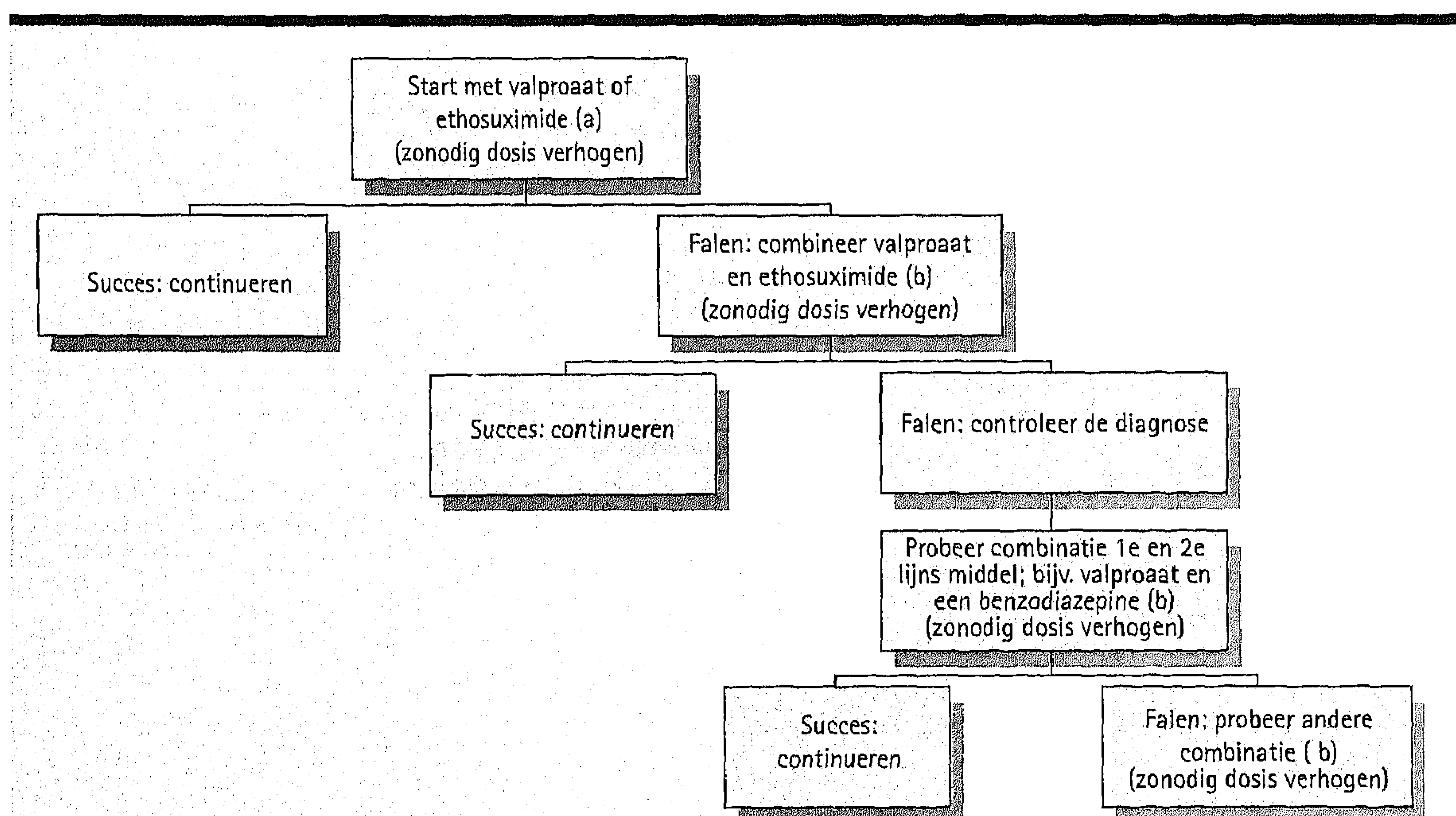
optreedt bij kinderen met tubereuze sclerose (dit is een erfelijke aandoening met een afwijking op chromosoom 9, die zich uit in een aantal stoornissen waarvan de karakteristiekste zijn: epilepsie, mentale retardatie, adenomata sebacea van de huid, tubers van gezwollen neuronen en astroglia in cerebro. Synoniem: de ziekte van Bourneville). Ook nitrazepam wordt bij dit syndroom toegepast, maar zoals bij alle benzodiazepinen bestaat er een risico dat functionele (dynamische) tolerantie optreedt.

Voor alle andere cryptogene of symptomatische syndromen is de therapiekeuze complexer. Bij het syndroom van Lennox-Gastaut is vaak sprake van verscheidene typen gegeneraliseerde en partiële aanvallen. Valproaat heeft het uitgebreidste werkingsspectrum en kan bij dit syndroom dus als eerste middel worden gegeven. Als de partiële en de tonisch-clonische aanvallen op de voorgrond staan, kan men ook wel met carbamazepine of fenytoïne beginnen. Zijn er tevens of vooral myoclonie en absence-aanvallen,

Voor de convulsieve

status epilepticus bergt het risico van overlijden of ernstige restverschijnselen in zich

dan dienen benzodiazepinen te worden toegevoegd, hoewel zij – zoals hierboven voor nitrazepam is opgemerkt – bij chronisch gebruik vaak hun effect weer verliezen. Recent worden goede ervaringen gemeld met het gebruik van lamotrigine [20]. Daarbij komt dat de patiënten die met dat middel worden behandeld helderder en opgewekter dan voorheen blijken te zijn [3]. Systematisch onderzoek naar de effectiviteit van lamotrigine bij dit syndroom is echter nog niet ➔



◀ **Figuur 4**

Absence-aanvallen.

(a) Indien na keuze

voor
ethosuximide
tevens andere
aanvallen
optreden, kies
dan valproaat.

(b) Let bij combina-
tietherapie op de
totale belasting
met anti-
epileptica.

verricht. In veel gevallen zal men pas met een combinatie van middelen een redelijke onderdrukking van de aanvallen bewerkstelligen [21].

STATUS EPILEPTICUS

De status epilepticus is een ten minste 30 minuten aanhoudende ononderbroken reeks van epileptische aanvallen, die zelfs als eerste manifestatie van epilepsie kan optreden. Elk type aanval kan zo veelvuldig en zo kort na elkaar optreden dat er sprake is van een status epilepticus. Hoewel men in principe achter de vermelding status epilepticus het type aanval kan noemen, wordt over het algemeen een wat grovere indeling gebruikt en spreekt men over convulsieve status epilepticus en non-convulsieve status epilepticus. Vooral de convulsieve status epilepticus bergt het risico van overlijden of het optreden van ernstige restverschijnselen in zich. Als eerste hulp dient men, zodra men vermoedt dat er sprake zal zijn van een status, een diazepamrectiole toe, waarbij een dosis beoogd wordt van 0,3 mg/kg. Wanneer de status 10 minuten na het toedienen van de rectiole niet is doorbroken of wanneer de oorzaak van de status daar aanleiding toe geeft, moet de patiënt naar een ziekenhuis worden gebracht. Afhankelijk van de te verwachten duur en de wijze van het transport kan nog een tweede rectiole worden toegediend.

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Kennis van de farmacokinetische eigenschappen van anti-epileptica is van belang vanwege verschillende factoren [22]: voor het bepalen van het doseringsinterval, voor het tijdstip van bloedspiegelcontroles, voor het gebruik van co-medicatie en voor de acute aanvalsinterventie, zoals de behandeling van een status epilepticus. In tabel 3 zijn enkele belangrijke gegevens van de meest gebruikte anti-epileptica samengevat [5 11

Het regelmatig controleren

*van hemoglobine, hematocriet, trombocyten,
lever- en nierfunctie is discutabel*

23 24]. Al bestaat er bij een aantal anti-epileptica een lineaire verhouding tussen de gegeven dosis en de concentratie, door persoonsgebonden of situatief veroorzaakte verschillen in absorptie en metabolisme kan deze verhouding afwijkingen gaan vertonen die door het controleren van de bloedspiegels aan het licht komen. Bij sommige anti-epileptica bestaat er geen lineair verband: het metabolisme van fenytoïne bijvoorbeeld is verzadigbaar, wat betekent dat er boven een bepaalde concentratie maar een beperkte hoeveelheid kan worden omgezet [25]. Dit is belangrijk bij het aanpassen van de dosis, die bij de hogere doses het beste kan plaatsvinden op geleide van de bloedspiegels.

Bij verscheidene anti-epileptica, maar vooral bij

carbamazepine en primidon, worden actieve metabolieten gevormd [26]. Deze metabolieten leiden zelf ook tot onderdrukking van een aanval maar eveneens tot, eventueel karakteristieke, bijwerkingen. Wanneer een anti-epilepticum wordt gecombineerd met andere medicatie, ook met andere anti-epileptica, kan het zijn dat het metabolisme van de anti-epileptica of van de andere medicijnen wordt gewijzigd. Fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine bijvoorbeeld induceren de werking van leverenzymen en hebben zo een indirect verlagend effect op de bloedspiegels van orale anticoagulantia, oestrogenen en progestagenen (van belang bij anticonceptie!), vitamine D, alsmede op de eigen bloedspiegel en op die van andere anti-epileptica [27]. Valproaat remt hydroxylasen en houdt op deze wijze de eliminatie tegen van allerlei farmaca, waaronder lamotrigine en carbamazepine-epoxide.

Bij de farmacodynamiek moet men voor ogen houden dat sommige anti-epileptica slechts een geringe therapeutische breedte hebben. Dit betekent dat er bij een patiënt bij wie de aanvallen onvoldoende worden onderdrukt, niet veel ruimte is om de dosis te verhogen. De variatie in de ernst van de epilepsie is er mede oorzaak van dat er vaak geen duidelijke relatie bestaat tussen de dosis of de bloedspiegel en het aanvalsonderdrukkende effect. Ook bestaan er nog onverklaarde fenomenen, zoals het verschijnsel dat het maximale effect van valproaat later optreedt dan het bereiken van de maximale bloedspiegel en dat het aanvalsonderdrukkende effect langer voortduurt dan men zou verwachten op grond van de bloedspiegels.

Bloedspiegelbepalingen

Het gebruik van bloedspiegels heeft enerzijds nut, omdat men vaak de bloedspiegel niet kan voorspellen op basis van de gegeven dosis. Anderzijds hebben bloedspiegelbepalingen slechts een relatieve waarde, omdat het effect dat bij een bepaalde bloedspiegel behoort individueel zeer kan verschillen. Indien echter bij het uitblijven van een effect de bloedspiegel laag is ondanks de toediening van een forse dosis, zal men eerder besluiten de dosis nog verder te verhogen – althans nadat men zich ervan heeft verzekerd dat de patiënt de voorgeschreven dosis ook werkelijk heeft ingenomen. Wanneer de aanvallen wegblijven terwijl de bloedspiegel nog laag is, is het onjuist op grond van de lage spiegel de dosis te verhogen. Bij een lichte vorm van epilepsie kan een lage spiegel namelijk al voldoende zijn. In gevallen waar het effect uitblijft zijn er auteurs die ervoor pleiten ongeacht de bloedspiegel de dosis te verhogen tot er bijwerkingen optreden [28]. Hier dient echter het 'primum nil nocere' (vooropstaat: onthoudt u van hetgeen schade kan berokkenen) te gelden. Een hoge bloedspiegel in de toxische range is een waarschuwingssignaal dat er bij de meeste patiënten op wijst dat er al spoedig bijwerkingen zullen kunnen optreden. Zeker bij het beproeven van een eerste middel zal men er verstandig aan doen over te stappen op een volgend middel, wanneer de bloedspiegel het toxische gebied bereikt voordat de patiënt last krijgt van

de bijwerkingen en daardoor weerzin ontstaat tegen de behandeling met medicijnen.

Bij polytherapie (of dit nu meer anti-epileptica betreft of de gelijktijdige behandeling voor verscheidene ziekten waarbij interacties tussen de medicamenten kunnen ontstaan) kan het bepalen van de bloedspiegels van nut zijn bij de verklaring van mogelijke bijwerkingen of vermindering in effectiviteit. Bloedspiegels worden tevens gebruikt ter ondersteuning van therapietrouw. In dit kader past ook de bepaling van de bloedspiegel van fenytoïne of carbamazepine indien na verhoging van de dosis meer in plaats van minder aanvallen gaan optreden, aangezien dit zowel kan berusten op overdosering als op therapie-ontrouw, omdat de patiënt vanwege het optreden van bijwerkingen zelf de dosis weer verlaagd heeft. Voorts zijn bloedspiegelbepalingen nuttig bij het vaststellen van het therapeutisch beleid onder bijzondere omstandigheden zoals zwangerschap of comorbiditeit (reeds genoemd werd een mogelijke geneesmiddeleninteractie; bij veranderingen in de farmacokinetiek ontstaan door koorts of orgaanbeschadiging, nierdialyse, diarree, hypoalbuminemie).

Bijwerkingen

Bij de behandeling van epilepsie heeft de discussie over de bijwerkingen altijd een rol gespeeld. Dit heeft te maken met het aanvalsgewijze karakter van de aandoening, waardoor het titreren van de effectieve dosis lastig is en de patiënten voorzichtigheidshalve toch een zodanige hoeveelheid medicijnen krijgen toegediend dat zij last kunnen hebben van bijwerkingen.

De anti-epileptica met veel bijwerkingen zijn obsoleet geworden en nieuwe middelen waarvan het gebruik onacceptabele risico's met zich meebrengt, worden geweerd. Dit betekent echter niet dat de thans meest gebruikte anti-epileptica vrij zijn van bijwerkingen. De dosis-afhankelijke bijwerkingen zijn meestal van neurotoxische aard, waarbij vooral sedatie en coördinatiestoornissen door de patiënten als hinderlijk worden ervaren. Recent hebben cognitieve stoornissen meer aandacht gekregen. Het gebruik van gecomputeriseerde tests vereenvoudigt de opsporing van deze soms moeilijk vast te stellen bijwerkingen [29]. De systemische bijwerkingen zijn vaak van dosis-onafhankelijke of van allergische aard en kunnen zeer ernstig zijn, zoals het optreden van beenmergbeschadiging, hepatose, glomerulonefritis, dermatitis bullosa. Voor een gedetailleerde beschrijving per medicament moge worden verwezen naar de monografie Antiepileptic Drugs [5].

Bij de start van de therapie met anti-epileptica bouwt men de dosis langzaam op, omdat patiënten vaak in het begin slaperigheid, sufheid of gastro-intestinale klachten ervaren. Doordat de leverenzymen die de afbraak van het anti-epilepticum bevorderen, zelf door bepaalde middelen worden geïnduceerd (zie boven), zal aanvankelijk de bloedspiegel relatief hoger zijn. Daar

staat tegenover dat het bij middelen met een lange halfwaardetijd ook lang duurt voordat de 'steady state' wordt bereikt, waarbij de dagdosis en de geëlimineerde hoeveelheid in balans zijn (als vuistregel geldt dat het bereiken van de 'steady state' een periode vergt die vijfmaal de halfwaardetijd bedraagt). De halfwaardetijd bepaalt ook het interval tussen de doses. Het is niet praktisch de medicamenten met optimale intervallen toe te dienen. Gewoonlijk wordt het innemen van geneesmiddelen gekoppeld aan de maaltijden. Hierdoor kan soms na de laatste doses een toxische spiegel worden bereikt of kan kort voor het innemen van de eerste doses de spiegel tot een subtherapeutisch niveau zijn gedaald. Dit is voor carbamazepine beschreven door Höppener e.a. [30]. Een oplossing vormt de kunstmatige verlenging van de halfwaardetijd (in feite

*Bij een lichte vorm van epilepsie
kan een lage spiegel al voldoende zijn*

de verkorting van de doseringsintervallen) door het gebruik van een preparaat met gecontroleerde afgifte.

Als voorzorgsmaatregel ter beoordeling van eventuele systemische bijwerkingen worden bij het begin van de therapie hemoglobine, hematocriet, trombocyten, lever- en nierfuncties bepaald. Het regelmatig controleren van deze waarden is discutabel [31-32]. Sommige bijwerkingen treden vooral op bij bepaalde risicogroepen, zoals zwangeren of jonge kinderen. Het is dan raadzaam het middel te onthouden aan die groepen. Zo vermijdt men bijvoorbeeld valproaat te geven bij zwangeren vanwege het risico op spina bifida en bij zeer jonge kinderen vanwege het risico op hepatotoxiciteit. Bij mensen met psychiatrische stoornissen in de anamnese zal men bij voorkeur geen vigabatrine geven.

Soms is het alleen mogelijk de patiënt aanvalsvrij te krijgen ten koste van enige bijwerkingen. De afweging of de balans tussen de geconstateerde aanvalsreductie en bijwerkingen een aanvaardbare situatie oplevert, dient in goed overleg tussen patiënt en arts te worden gemaakt, waarbij de laatste vooral de kennis ten aanzien van de prognose aandraagt.

Het onttrekken van anti-epileptica

De beslissing het gebruik van anti-epileptica te staken, is vaak moeilijk vanwege het risico op het terugkeren van de aanvallen. Het is echter mogelijk bij 30-60% van de patiënten die al geruime tijd anti-epileptica krijgen, de anti-epileptica te onttrekken zonder dat de aanvallen terugkeren [33-35]. Het is wel noodzakelijk de onttrekking geleidelijk te laten verlopen, omdat het abrupt staken tot onttrekkingsaanvallen kan leiden.

Prognostisch ongunstige factoren bij het staken van de medicatie zijn: afwijkingen bij het neurologisch onderzoek, lange duur voordat aanvalsvrijheid werd ➔

bereikt, epileptiforme afwijkingen op het EEG en aanwezigheid van tonisch-clonische of myoclonie aanvallen voor de onttrekking [36 37]. Hoe snel na het bereiken van aanvalsvrijheid met de onttrekking begonnen wordt, heeft waarschijnlijk minder invloed, hoewel meestentijds bij volwassenen ten minste een periode van twee jaar wordt aangehouden. Bij polytherapie moet er één anti-epilepticum per periode worden onttrokken, bij voorkeur het minst effectieve of het meest toxische middel. De duur van de periode

Hoewel de nieuwe middelen een hoge kostprijs hebben, hoopt men hiermee vooruitgang te boeken bij moeilijk behandelbare epilepsie

wordt bepaald door factoren als de snelheid waarmee een medicament onttrokken kan worden. Zo zijn fenobarbital en de benzodiazepinen berucht vanwege het optreden van onttrekkingsaanvallen, zodat het raadzaam is de toegediende hoeveelheid heel geleidelijk te verminderen. Ook de tijdsduur die nodig is voor het bereiken van een nieuwe 'steady state', waarvoor vijfmaal de halfwaardetijd nodig is, telt mee. Ten slotte is het verstandig na elke periode voor controle bij de behandelaar langs te gaan. Het mislukken van het onttrekken van anti-epileptica geeft een zware emotionele belasting. Een nauwgezette begeleiding van het onttrekkingsproces is derhalve 'good clinical practice'. Daarom zal de tijdsduur waarna de volgende stap wordt gezet, bepaald worden door de frequentie waarmee de patiënt de behandelaar kan bezoeken.

Nieuwe ontwikkelingen

Voor de behandeling van epilepsie worden pas zeer recent anti-epileptica ontwikkeld vanuit een rationeel perspectief. De eerste effectieve anti-epileptica, bromide en fenobarbital, waren sedativa die een aanvalsonderdrukkend effect bleken te hebben. Ook de nu gebruikte anti-epileptica zijn merendeels geïntroduceerd zonder dat men de werkingsmechanismen kende. Nu men een beter inzicht heeft in de pathofysiologie van epilepsie zijn er mogelijkheden voor het rationeel ontwikkelen van anti-epileptica. Tot nu toe zijn pas enkele van deze middelen geregistreerd, waaronder vigabatrine. Vigabatrine blokkeert het enzym dat GABA – een stof die remmend werkt op neuronen – omzet in het onwerkzame barnsteenzuur. Hoewel de nieuwe middelen een hoge kostprijs hebben, hoopt men hiermee vooruitgang te boeken voor patiënten met moeilijk behandelbare soorten epilepsie.

Op dit moment wordt nog onderzocht of bepaalde epilepsiesyndromen met name gevoelig zijn voor GABA-erge medicatie en minder voor natriumkanalblokkers of andersom. Indien dit zo zou zijn, zou men niet alleen de monotherapie-indicatie daarop kunnen richten, maar zou het ook helpen



bepalen welke combinatie van anti-epileptica gegeven moet worden. Zo kan men zich voorstellen dat juist de combinatie van twee medicijnen die op verschillende wijzen op de GABA-receptor werken of die op verschillende receptoren of kanalen aangrijpen, een groter effect teweeg zou kunnen brengen dan elk middel afzonderlijk. Het gebruik van een dergelijke 'rationele polytherapie' krijgt tegenwoordig steeds meer aandacht.

Conclusie

Het is van groot belang om bij de individuele patiënt de diagnostiek en de classificatie van epileptische aanvallen voldoende aandacht te geven. Behalve een uitgebreider arsenaal aan anti-epileptica staan de hedendaagse arts ook meer middelen ter beschikking om het type epilepsie vast te stellen. Bij het voorschrijven van anti-epileptica wordt hij gesteund door de inzichten die in de achterliggende decennia zijn verworven met betrekking tot de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van de beschikbare middelen. Voor verschillende epilepsiesyndromen blijkt er enige specificiteit te bestaan ten aanzien van de therapeutische keuzes. Op basis van het verbeterd inzicht in de pathofysiologie van epilepsie zijn nieuwe anti-epileptica ontwikkeld, waarvan de eigenschappen pas bij langduriger gebruik goed bekend zullen worden. Deze ontwikkelingen, tezamen met de verbeterde mogelijkheden voor het opsporen van cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica en het gebruik van 'rationele polytherapie', laten zien dat de behandeling van epilepsie met farmaca nog volop in beweging is ●

LITERATUUR

- 1 Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO, Herings RMC. Use of antiepileptic drugs in a community dwelling population. *Neurology* 1996;46:62-7.
- 2 Rutgers MJ. De epidemiologie van de epilepsieën. *Epilepsie Bull* 1988;17:3-14.
- 3 Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993;34 suppl 5:31-5.
- 4 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 5 Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, red. *Antiepileptic drugs*; 4e ed. New York: Raven Press, 1995.
- 6 Kuyk J, Dunki Jacobs L. Pseudo-epileptische aanvallen (deel I). *Epilepsie Bull* 1994;22:99-103.
- 7 Kuyk J, Dunki Jacobs L. Pseudo-epileptische aanvallen (deel II). *Epilepsie Bull* 1995;23:3-5.
- 8 van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electro-encephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-7.
- 9 Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. *Lancet* 1988;1:721-6.
- 10 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 11 Richens A, Perucca E. Clinical pharmacology and medical treatment. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D, red. *A textbook of epilepsy*; 4e ed. London: Churchill Livingstone, 1993:495-559.
- 12 Lammers MW. *Clinimetrics in epileptology* [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1994.
- 13 Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-71.
- 14 Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
- 15 Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:44-50.
- 16 van Parijs JAP, Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res* 1994;19:79-85.
- 17 Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-51.
- 18 Sato S, White BG, Penry JK. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982;32:157-63.
- 19 Jeavons PM, Livet MO. West syndrome: infantile spasms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, red. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*; 2e ed. London: John Libbey, 1992:53-67.
- 20 Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691-713.
- 21 Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, red. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2e ed. London: John Libbey, 1992:115-34.
- 22 Meijer JWA. *Knowledge, attitude and practice in antiepileptic drug monitoring*. *Acta Neurol Scand* 1991;83(suppl 134):1-128.
- 23 Brodie MJ. Therapeutic drug monitoring. *Practitioner* 1986;230:1003-9.
- 24 Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996;37:534-8.
- 25 Richens A, Dunlop A. Serum phenytoin levels in the management of epilepsy. *Lancet* 1975;2:247-8.
- 26 Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:177.
- 27 Perucca E. Clinical consequences of microsomal enzyme induction by anti-epileptic drugs. *Pharm Ther* 1978;2:285.
- 28 Lesser RP, Pippenger CE, Luders H, Dinner DS. High-dose monotherapy in treatment of intractable seizures. *Neurology* 1984;34:707-11.
- 29 Alpherts WC, Aldenkamp AP. Computerized neuropsychological assessment of cognitive functioning in children with epilepsy. *Epilepsia* 1990;31 suppl 4:35-40.
- 30 Höppener RJ, Kuyk A, Meijer JW, Hulsman J. Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia* 1980;21:341-50.
- 31 Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs (editorial). *Neurology* 1991;41:961-4.
- 32 Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbles JAR. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood, or renal damage. *Neurology* 1986;36:838-41.
- 33 Hauser WA, Hesdorffer DH. *Facts about epilepsy*. New York: Demos Publications, 1990.
- 34 Overweg J. *Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free adult patients: prediction of outcome* [dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1985.
- 35 Chadwick D. Epilepsy octet: diagnosis of epilepsy. *Lancet* 1990;336:291-5.
- 36 Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. A randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission of epilepsy. *N Engl J Med* 1991;337:1175-80.
- 37 Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. *N Engl J Med* 1988;318:942-6.